

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений	6
Введение	7
Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ	10
1.1. Цитокины как система регуляторных молекул	10
1.2. Классификация цитокинов	11
1.3. Общие свойства и основные принципы функционирования системы цитокинов	14
1.4. Рецепторы цитокинов	16
1.5. Основные семейства цитокинов	19
1.5.1. Семейство интерлейкина-1	20
1.5.2. Семейство фактора некроза опухолей	29
1.5.3. Семейство интерлейкина-6	34
1.5.4. Семейство интерлейкина-12	37
1.5.5. Семейство интерлейкина-10	39
1.5.6. Семейство интерлейкина-17	44
1.5.7. Хемокины	45
1.5.8. Цитокины — лиганды γ -цепи рецепторного комплекса IL-2	55
Глава 2. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ	63
2.1. Цитокины в процессе созревания яйцеклетки	63
2.2. Роль цитокинов в регуляции ранних этапов эмбриогенеза	64
2.3. Роль цитокинов семейства TGF в регуляции репродуктивной функции	67
2.4. Участие цитокинов в регуляции эмбриогенеза, закладки и развития органов иммунной системы	69
2.5. Роль цитокинов в обеспечении иммунологического парадокса беременности	70
2.6. Цитокины в патогенезе осложнений беременности и преждевременных родов	74
Глава 3. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ	83
3.1. Регуляция ранних стадий кроветворения	83
3.2. Регуляция эритропоэза	86
3.3. Клиническое применение эритропоэтина	89
3.4. Регуляция тромбоцитопоэза	91
3.5. Регуляция миелопоэза	92
3.6. Клиническое применение препаратов колониестимулирующих факторов	102
3.7. Регуляция лимфопоэза	107
3.8. Основные принципы регуляция кроветворения цитокинами	110
Глава 4. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА	120
4.1. Рецепторы врожденного иммунитета и распознавание патогенов	120
4.2. Механизмы активации врожденного противовирусного иммунитета	124
4.3. Интерфероны	128
4.4. Противовирусное действие интерферонов	136

4.5. Механизмы ускользания вирусов от врожденного противовирусного иммунитета (применительно к системе цитокинов)	142
4.6. Синтез цитокинов при воспалении	146
4.7. Роль IL-1 и инфламмасом в развитии воспаления	150
4.8. Цитокины в регуляции местной воспалительной реакции и системного воспалительного ответа	153
4.9. Цитокиновая регуляция разрешения воспаления	159
4.10. Роль цитокинов в регенерации тканей	160
4.11. Цитокины — медиаторы функций лимфоидных клеток врожденного иммунитета	166
4.12. Регуляция цитокинами приобретенного противоинфекционного иммунитета	170
4.12.1. Интерлейкин-2	171
4.12.2. Интерлейкин-15	174
4.12.3. Интерлейкин-21	176
4.13. Цитокины в регуляции дифференцировки антиген-специфических Т-хелперных клонов лимфоцитов	177
4.14. Цитокины в регуляции функций В-лимфоцитов	188
4.15. Регуляция цитокинами мукозального иммунитета	191
4.16. Первичные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушениями цитокиновой регуляции	195
4.17. Функциональный полиморфизм генов цитокинов — разновидность наследственных нарушений регуляции иммунитета	207
4.17.1. Фактор некроза опухолей	208
4.17.2. Цитокины семейства интерлейкина-1	212
4.17.3. Интерлейкин-6	214
Глава 5. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	229
5.1. Вирусные инфекции	229
5.1.1. Вирусный гепатит В	229
5.1.2. Вирусный гепатит С	234
5.1.3. Цитокины в иммунопатогенезе тяжелого гриппа	241
5.1.4. Интерфероны и другие цитокины в защите от кишечных вирусных инфекций	244
5.2. ВИЧ-инфекция и СПИД	246
5.2.1. Количественные и функциональные изменения основных популяций лимфоцитов при ВИЧ-инфекции	248
5.2.2. Взаимодействие ВИЧ с макрофагами и дендритными клетками	252
5.2.3. Роль врожденного противовирусного иммунитета и интерферона в патогенезе ВИЧ-инфекции	253
5.2.4. Роль провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции	255
5.2.5. Влияние АРТ на иммунную систему ВИЧ-инфицированных лиц	262
5.2.6. Перспективы терапевтического использования цитокинов при ВИЧ-инфекции	263
5.2.7. Антихемокиновая терапия у больных СПИДом	269
5.3. Сепсис	270
5.3.1. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса	270
5.3.2. Изменения синтеза цитокинов при сепсисе — главная составляющая дисрегуляции врожденного иммунитета	273
5.3.3. Неудачи и перспективы антицитокиновой терапии при сепсисе	280
5.3.4. Роль цитокинов в развитии иммуносупрессии при сепсисе	283
5.3.5. Перспективные направления терапии сепсиса препаратами цитокинов	288
5.4. Туберкулез	291
5.4.1. Иммунопатогенез туберкулезной инфекции	291
5.4.2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции	293

5.4.3. Роль генетических дефектов в системе цитокинов IL-12 — IFN- γ человека в патогенезе туберкулеза	304
Глава 6. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ	327
6.1. Синтез цитокинов эпителиальными клетками в начальной стадии аллергии	327
6.1.1. Тимический стромальный лимфопоэтин	328
6.1.2. Интерлейкин-25	330
6.1.3. Интерлейкин-33	330
6.2. Роль цитокинов Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа в иммунопатогенезе аллергического воспаления	331
6.2.1. Интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13)	331
6.2.2. Интерлейкин-5 (IL-5)	335
6.2.3. Интерлейкин-9 (IL-9)	337
6.3. Цитокины в иммунопатогенезе бронхиальной астмы	338
6.4. Цитокины в иммунопатогенезе атопического дерматита	346
6.5. Цитокины в регуляции наследственного аллергического статуса	347
6.6. Изменения синтеза цитокинов при проведении аллерген-специфической иммунотерапии	348
6.7. Цитокины — мишень иммуномодулирующей терапии аллергии	350
Глава 7. ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	359
7.1. Ревматоидный артрит	359
7.2. Системная красная волчанка	369
7.3. Рассеянный склероз	371
7.4. Псориаз	374
7.4.1. Антицитокиновая терапия псориаза	378
7.5. Иммуновоспалительные заболевания кишечника	380
7.6. Аутовоспалительные синдромы	389
7.7. Антицитокиновая терапия иммуновоспалительных заболеваний	398
Глава 8. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	420
8.1. Адипокины — медиаторы развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний	421
8.2. Миокины — регуляторы энергетического обмена	428
8.3. Цитокины в патогенезе диабета	434
8.4. Цитокины семейства фактора роста фибробластов — эндокринные регуляторы метаболизма	441
8.5. Цитокины в патогенезе атеросклероза	445
8.6. Цитокины и функция сердечной мышцы	448
8.7. Цитокины при инфаркте миокарда	450
8.8. Роль цитокинов в развитии воспаления и патологических изменений тканей при ишемическом инсульте головного мозга	462
Глава 9. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ И В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА	479
9.1. Иммунологический надзор при раке	479
9.2. Клетки иммунной системы и цитокины, участвующие в противоопухолевом иммунитете, развитии и прогрессии опухолей	481
9.3. Продукция цитокинов как механизм прогрессии опухолей	486
9.4. Участие цитокинов в регуляции противоопухолевого иммунитета	491
9.5. Диагностическое значение цитокинов при раке	495
9.6. Перспективы клинического применения цитокинов в онкологии	498
Заключение	510

Глава 4

ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

В настоящее время общепризнано существование двух основных типов защитных реакций: врожденного и приобретенного иммунитета. Первой линией борьбы с инфекционными агентами служит врожденный иммунитет, само название которого говорит о том, что благодаря его существованию мы от рождения имеем огромный арсенал защитных механизмов противодействия самым разным патогенам.

Еще со времен И. И. Мечникова считалось, что врожденный иммунитет не обладает специфичностью, а развитие защитных реакций связано лишь с фагоцитозом любых встречаемых объектов и последующим развитием воспаления, однако не были известны клеточные рецепторы, активация которых приводила к возникновению воспалительной реакции в полном объеме. Уже через несколько минут после попадания в организм патогенных микробов происходит активация врожденного иммунитета, обладающего колоссальным потенциалом для борьбы с проникшими патогенами. Низшие организмы вообще не имеют системы приобретенного иммунитета, который сформировался позже в эволюции, однако им вполне достаточно реакции врожденного иммунитета для борьбы с любыми встречающимися патогенами. Эффекторные механизмы врожденного иммунитета изучены достаточно хорошо, тогда как первые этапы взаимодействия с патогенами и активации воспаления стали понятны лишь в последние годы в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов.

4.1. Рецепторы врожденного иммунитета и распознавание патогенов

Начало развития реакций врожденного иммунитета связано с первичным распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда структурных компонентов различных патогенов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами — ПАМП (pathogen-associated molecular pattern, PAMP). Система врожденного иммунитета должна иметь возможность от-

личать свое от чужого, поэтому, во-первых, должны распознаваться такие PAMP, которые у микроорганизмов принципиально отличаются от молекулярных структур клеток высших организмов. Во-вторых, распознаваемые молекулярные структуры должны быть консервативными и не подвергаться значительным мутационным изменениям, так как только такие структуры могут эффективно распознаваться паттерн-распознающими рецепторами (PRR) высших организмов, где уровень изменчивости существенно ниже. В-третьих, данные PAMP должны быть общими у многих разновидностей микроорганизмов для обеспечения минимального числа требуемых PRR. Всем трем условиям соответствуют молекулярные структуры, абсолютно необходимые для обеспечения жизнедеятельности микроорганизмов, и поэтому не подвергающиеся серьезным мутационным изменениям. Примерами молекулярных паттернов служат липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, флагеллин, вирусная двухспиральная РНК, а также ДНК, богатая SpolyG-последовательностями, что характерно для ДНК бактерий. Таким образом, PRR обладают свойством отличать свое от чужого и, кроме того, специфически распознавать определенный набор консервативных структур патогенов, для чего требуется ограниченное число закодированных в геноме рецепторов [136].

PRR представляют собой группу различных по строению и происхождению молекул, обладающих способностью взаимодействовать с PAMP с целью их прямой нейтрализации либо для запуска каскада провоспалительных реакций, в конечном итоге направленных на блокирование жизнедеятельности, дезинтеграцию и удаление патогена из организма. Все PRR могут быть разделены на клеточные мембранные рецепторы, цитоплазматические рецепторы и растворимые молекулы, циркулирующие в плазме крови. Мембранные рецепторы в основном представлены Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR), названными так по аналогии с Toll-белками насекомых. Среди растворимых PRR давно известны некоторые синтезируемые в печени острофазовые белки (С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и др.), коллектины (mannose-binding lectin и др.) и компоненты системы комплемента, запускающие начальные этапы альтернативного либо лектинового путей активации комплемента, приводящей к лизису бактерий.

TLR являются далеко не единственными молекулами, распознающими PAMP, однако, в отличие от других рецепторов, клеточные TLR лейкоцитов оказались молекулами, способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия практически с любыми типами микроорганизмов и стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, которое и есть суть неспецифических защитных реакций. TLR и связанные с ними активационные сигнальные пути являются одними из наиболее древних эволюционно консервативных рецепторных и сигналь-

ных систем, служащих для распознавания патогенов и активации защитных реакций.

У человека TLR представляют собой семейство молекул, состоящее на сегодняшний день из 12 индивидуальных рецепторов, обозначаемых TLR-1, TLR-2 и т. д. TLR в состоянии распознать практически все основные типы патогенов, включая различные типы бактерий, вирусы, грибы, простейших и паразитов. Все известные TLR представляют собой трансмембранные полипептиды со сходным строением, формирующие биологически активные димерные рецепторы, в том числе гетеродимерные рецепторы, состоящие из двух разных TLR. Внеклеточная N-концевая часть любого TLR имеет несколько повторяющихся участков с повышенным содержанием лейцина (leucine-rich repeats, LRR), ответственных за связывание PAMP. Внутриклеточная часть представлена TIR-доменом (Toll/IL-1 receptor domain), названным так вследствие одинакового строения этих цитоплазматических доменов у TLR и у рецепторов цитокинов семейства IL-1.

TLR конститутивно экспрессируются главным образом на клетках миеломоноцитарного ряда и различных популяциях лимфоцитов, имея свои особенности экспрессии на различных типах клеток. Конститутивная экспрессия генов TLR свидетельствует о постоянной готовности лейкоцитов и других клеток к распознаванию патогенов. Все TLR по-разному локализованы в клеточных компартментах. Функционально активные TLR-1, -2, -4, -5 и -6, распознающие PAMP бактерий и других клеточных патогенов, экспрессированы на поверхности клеток, а после фагоцитоза некоторые из них продолжают экспрессироваться на мембранах эндосом, где получают дополнительную возможность взаимодействовать с PAMP после разрушения патогена. Напротив, TLR-7, -8 и -9, распознающие различные варианты нуклеиновых кислот, слабо экспрессируются на внешней мембране клеток, а появляются в эндосомах, тогда как для TLR-3 возможны оба варианта экспрессии. TLR-9 конститутивно экспрессируется в эндоплазматическом ретикулуме и появляется в эндосомах после активации клеток CpG ДНК. Такие особенности расположения TLR очень важны, так как встреча с патогенами еще не означает, что TLR лейкоцитов и других экспрессирующих их клеток сразу получают возможность взаимодействовать с PAMP. У отдельных видов жизнеспособных бактерий PAMP клеточной стенки закрыты полисахаридной капсулой. По-видимому, в большинстве случаев TLR получают возможность взаимодействовать с PAMP только после разрушения фагоцитированных бактерий либо после их лизиса под действием системы комплемента, свободных форм кислорода, лизоцима и других факторов.

TLR играют важнейшую роль в защите от патогенов. Доказательством принципиального значения TLR в работе врожденного иммунитета служат эксперименты на knock-out-мышьях, искусственно лишенных генов отдельных TLR. Мыши, лишенные генов TLR-2 или TLR-4, развивают очень слабый воспалительный ответ и оказываются практически незащищенными от

инфекций. При экспериментальном инфицировании дефицитные по TLR-4 мыши имели сниженную скорость очищения легких от грамотрицательных бактерий, и это сопровождалось нарушением выхода нейтрофилов в легкие и низким уровнем провоспалительных цитокинов в лаважной жидкости. У мышей, дефицитных по TLR-3, также отмечались нарушения противовирусного иммунитета, проявлявшиеся в снижении продукции клетками интерферона, IL-6 и IL-12, экспрессии В-лимфоцитами CD69, CD80 и CD86 [21]. Сейчас эти данные подтверждены у человека. Известны уже 3 случая обнаружения мутаций в генах TLR, которые клинически проявлялись серьезными нарушениями развития противои́нфекционного иммунитета, повышенной чувствительностью к инфекциям, развитию тяжелых гнойно-воспалительных процессов и сепсиса.

TLR представляют собой группу клеточных рецепторов, специфически распознающих различные микроорганизмы путем взаимодействия с PAMP. Принципы распознавания патогенов рецепторами врожденного и приобретенного иммунитета существенно различаются. Врожденный иммунитет обеспечивает специфическое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически запрограммированных PRR, взаимодействующих с PAMP, а приобретенный иммунитет обеспечивает специфическое распознавание патогенов с помощью неограниченного числа специфических Т- и В-клеточных антиген-распознающих рецепторов (АРР), сформированных по принципу соматической рекомбинации и распознающих узко специфичные молекулярные структуры микроорганизмов. Клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета, экспрессируют одновременно несколько PRR разной специфичности, тогда как для Т- и В-лимфоцитов действует правило: одна клетка — один вариант АРР. Врожденный иммунитет отличает классы патогенов за счет наличия у них одинаковых PAMP, тогда как приобретенный иммунитет распознает более тонко структуры, отличающие подтипы патогенов. Рецепторы приобретенного иммунитета не могут быть генетически запрограммированы, так как для этого просто не хватит места в геноме, поэтому они формируются путем рекомбинации и далее в организме распределяются по отдельным клеткам, дающим начало клонам антиген-специфических лимфоцитов. Увеличение числа АРР при необходимости достигается за счет пролиферации лимфоцитов, при этом одновременно формируется иммунологическая память, тогда как в случае PRR возможно только увеличение уровня экспрессии на одной клетке без формирования памяти.

В связи с этим в настоящее время термин «неспецифический иммунитет» становится относительным и, видимо, утратил свой смысл, а два типа защитных реакций логично обозначать как врожденный и приобретенный иммунитет по типу формирования принципиально различных специфических рецепторов. У позвоночных обе системы иммунитета имеют свои уникаль-

ные механизмы специфического распознавания патогенов, которые выгодно дополняют, усиливают и регулируют друг друга.

Общим свойством всех TLR является взаимодействие с PAMP и проведение активационного сигнала, указывающего на присутствие патогена и ведущего к активации защитных реакций. Уникальность структурно-функциональной организации TLR заключается в том, что, несмотря на гомологию внеклеточных доменов, особенности их строения позволяют распознать все типы патогенов. Второе, не менее важное, обстоятельство связано с наличием гомологичных внутриклеточных TIR-доменов у всех TLR и одинаковых адапторных молекул, обеспечивающих запуск сходных путей передачи активационного сигнала. Это означает, что разные патогены после взаимодействия своих PAMP со специфическими TLR могут вызвать развитие универсального пути активации реакций врожденного иммунитета.

В цитоплазме клеток с гомологичными TIR-доменами всех TLR ассоциированы два типа адаптерных молекул: MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) и TRIF (TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- β) [18, 254]. Фосфорилирование MyD88 приводит к последовательной активации нескольких цитоплазматических киназ, транслокации в ядро транскрипционного фактора NF- κ B и индукции экспрессии генов провоспалительных цитокинов и других факторов, обеспечивающих развитие воспалительной реакции. Второй сигнальный путь с участием TRIF ведет к активации транскрипционных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и индуцируют экспрессию генов IFN, необходимых для развития противовирусного ответа [108]. Более подробно пути запуска синтеза цитокинов при ответе на различные патогены описаны ниже. В целом важно, что активация двух различных сигнальных путей после взаимодействия PAMP конкретных патогенов с TLR приводит к индукции экспрессии генов двух принципиально различающихся групп цитокинов: 1) интерферонов I и III типа, 2) провоспалительных цитокинов. Синтез данных цитокинов определяет развитие и реализацию главных функций врожденного иммунитета — противовирусной и антибактериальной защиты (рис. 4.1).

4.2. Механизмы активации врожденного противовирусного иммунитета

Большинство клеток организма способны противостоять инфицированию вирусами за счет существования механизмов распознавания вирусных PAMP, главным образом одно- и двухцепочечных вирусных нуклеиновых кислот, и последующего развития каскада экспрессии генов и синтеза белков, проявляющих противовирусную активность. Вирусные PAMP распознаются специфическими PRR, включая мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), находящиеся на внешней мембране

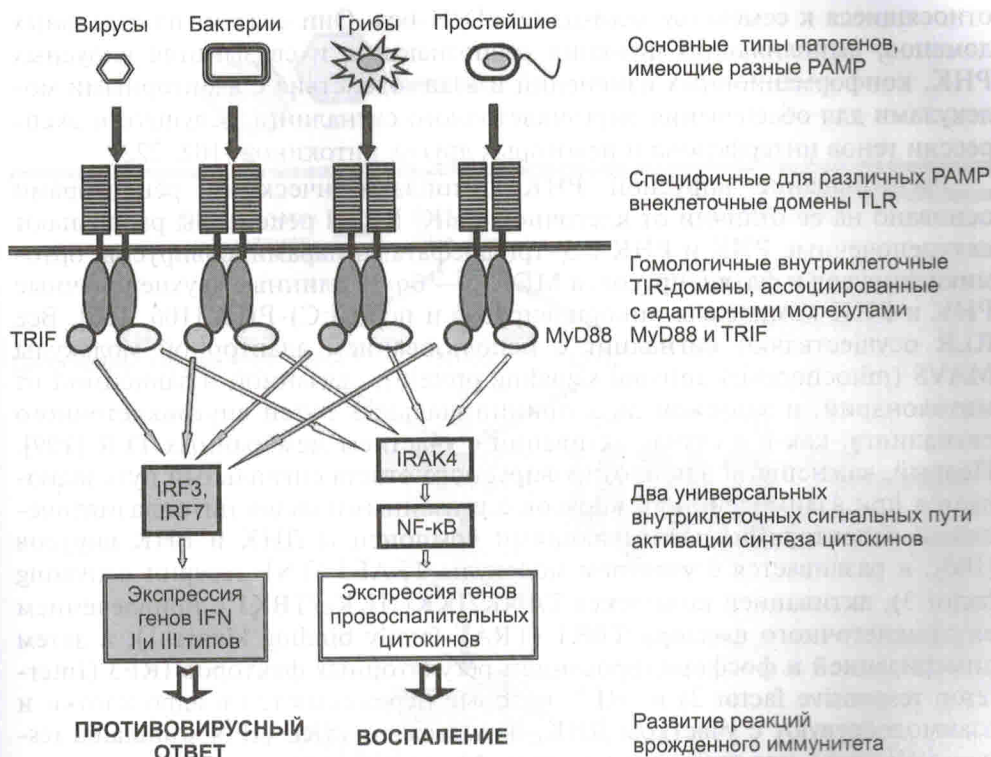


Рис. 4.1. Активация двух сигнальных путей индукции синтеза интерферона и провоспалительных цитокинов с участием TLR

клетки и в составе мембран фаголизосом, цитоплазматические рецепторы RLR (retinoic acid-inducible gene I-like receptors), NLR (nucleotide oligomerization domain-like receptors) и ДНК-сенсоры (cGAS, DAI, IFI16, DHX9 и DHX36), расположенные и в эндосомах, и в цитоплазме [45, 107, 109, 228]. Взаимодействие вирусных PAMP с данными PRR запускает сигнальные пути, ведущие к экспрессии генов противовирусного ответа (virus-responsive genes) и противовирусных цитокинов, прежде всего интерферонов I и III типа, которые ограничивают размножение вирусов и стимулируют в дальнейшем формирование приобретенного противовирусного иммунитета.

Появление чужеродных РНК и ДНК в цитоплазме клеток служит сигналом наличия инфекции. Клетки млекопитающих имеют несколько цитоплазматических сенсорных молекул для распознавания вирусных нуклеиновых кислот. Прежде всего, это три члена семейства RLR: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation factor 5) и LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2), которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой РНК-зависимые АТФазы,